過去の事例・経験からヒントを見つける！

GMP監査（内部・外部）技法・レビューの着眼点・聞き取り調査技法の手順とコツ』(仮)　～通常のGMP監査ではなかなか見つけられない潜在的なリスク～

■講座のポイント

　医薬品の製造は2005年の改正薬事法により，他社に全面委託することが可能になりました。そのため，自社製造所はもちろんのこと，委託先製造所のGMPの状況，また品質保証全体を評価することがますます重要になってきています。従来，原薬の査察はGQP省令で求められていましたが，PIC/Sにより原料（添加剤）や資材の査察も求められるようになってきました。査察は限られた時間で行うためにその製造所の品質保証を正しく評価することは監査員の資質に左右されます。

　昨今，PMDAの韓国企業の査察で，問題点が発見され当局からの指導，あるいはその製造所で製造された原薬を使った製剤の回収が行われる事例も起きています。また，PMDAが査察を行い「問題なし」となった海外製造所で，海外の当局がGMP上問題ありと指摘したことで，その製造所で製造した日本での販売品の自主回収も起きています。監査で問題を見つけることはとても難しいことですが，監査員のレベルがあがれば，そういったリスクを見つける可能性は高まります。

　FDAの査察ではデータインテグリティの確認が厳しくなり、FDA査察適合だった日本の製造所に対してもWarning Letterが出されています。日本でもPMDAがその視点で査察行っています。また熊本と和歌山の製造所での偽造/偽証があり、当局は無通告査察の実施と強化を行っています。

　今やGMP適合性調査は品質リスクになっています。①新製品の承認が遅れる、②GMP適合性不備の為製品回収になる（原薬だとそれを使った製品の回収）をいかに減らすかが課題になっています。

　本講座では，一般的な監査のやりかただけでなく，限られた時間内でのリスクに的を絞った監査項目の解説も行います。30年品質管理/品質保証に携わってきた豊富な経験からの査察のポイントを紹介します。

監査では相手先とのコミュニケーションが重要です。そこで求められることは、知識だけでなく，人として備えておくべき資質についても説明します。

■受講後，習得できること

・医薬品の監査の一般的な知識

・監査の手順

・監査員として業務を遂行する力

・監査において確認すべきリスク項目

・監査におけるコミュニケーション力

・監査員として人として備えておくべき資質

■本テーマ関連法規・ガイドラインなど

・GMP/GQP省令

・ICH8，9，10

・PIC/S GMP

■講演中のキーワード

GMP監査，GMP監査員養成，GMP監査員教育，GMP査察，ICH，リスクマネジメント

■講演プログラム

1．GMP監査に関係する法律

　(1)GMP省令

　(2)GQP省令

　(3)PIC/S GMP

2．GMP監査の必要性

　(1)医薬品は原料 /資材の品質に左右される

　(2)委託先の品質保証

　(3)自社工場の品質保証

3．GMP監査の全体像

　(1)GMP監査の流れ

　(2)相手先との関係

　(3)社内購買部門との関係

4．GMP監査の事前準備

　(1)取り決め事項で監査できることを盛り込む

　(2)依頼レター

　(3)日程調整

　(4)その他の連絡

5．GMP監査当日

　(1)挨拶で伝えること

　(2)相手先との良好な関係構築

　(3)必要文書の依頼

　(4)Plant tour

　(5)Closing

6．GMP監査項目

　(1)製造販売承認書との整合性

　(2)取り決め事項との整合性

　(3)変更管理状況の確認

　(4)逸脱/ OOSの確認

　(5)その他GMP事項の確認

7．実際のGMP監査項目(リスクマネジメントの観点も含め)

　1）文書管理

　　(1)文書配布（現場の文書との版No.確認）

　　(2)現場でのコピー防止

　　(3)SOPの定期的な見直し

　2）衛生管理

　　(1)手指の怪我の確認方法/頻度/記録

　3）保管倉庫管理

　　(1)サンプリング室の管理

　　(2)不適ロットの管理

　　(3)1製品 /1パレット

　　(4)温度マッピング

　4）製造管理

　　(1)製造支援設備の監査事項（空調，用水システムなど）

　　(2)キャリブレーション漏れの確認

　　(3)クロスコンタミ防止の確認

　　(4)洗浄バリデーションの確認

　　(5)計量/仕込みのダブルチェック

　　(6)実際の逸脱件数

　　(7)防虫/毛髪対策

　　(8)服装の確認

(9)製造ラインにあるサインの無い製造指示書

　5）試験検査室管理

　　(1)試験室のOOSの運用

　　(2)換算仕込み原料の確認

　　(3)試験室の標準品管理（トレーサビリティ）

　　(4)試験者の認定SOP

　6）包装・表示

　　(1)表示資材の計数管理

　　(2)ラインでの全数保証システム

　　(3)表示物の校了確認

8．GMP監査終了後

　１）報告書作成

　２）相手先に確認

　３）最終報告書での改善依頼

　４）改善依頼事項の実施状況の確認

9．PMDA /県の査察

　１）GMP適合性調査

　２）製造販売業更新（GQP）査察

　３）準備と当日の体制

　４）指摘事項と対応

　５）GMP不備による製品回収/GMP適合性不適

　　(1)韓国原薬メーカーのGMP不備による製品回収

　　(2)国内水虫薬原薬メーカーのGMP不備による製品回収

　　(3)イタリアの製剤製造所のGMP不備による適合性不適

　　(4)その他　GMP不備による製品回収

10．FDAの査察

　１）準備と当日の体制

　２）システム査察

　３）ラップアップミーティングでの対応

　４）フォーム483への対応

11．FDAのWarning Letter/データインテグリティ

　１）Warning Letter

２）データインテグリティ

12．偽造/偽証を知る（作業者/責任者が隠ぺいをした事例）＆その対応

１）ケース紹介

(1)GMPの順守　ミスと違反の違い

(2)知らない内に犯罪行為/製品Dのボトルの油汚れ品入荷

(3)行うべき試験を未実施＆内部通報への不十分な対応

(4)必要な試験緒一部を実施せず（内部告発）に行政処分

(5)試験結果を書き換えに行政処分

(6)故意による製剤サンプリング差し替えに行政処分

(7)違反の繰り返しに25日間の業務停止処分

(8)承認書に記載されていない成分を添加

２）なぜ作業者は報告しない/隠ぺいするのか

３）3H（初めて、変更、久しぶり）-5H（犯罪、普段と違うの２H追加）教育

13．偽造を見つけるための査察（PMDAが行うと想像される項目）

１）逸脱/OOSなどの事例を深堀する

２）日付に注目する

３）サイン日の出社を確認する

４）紙の白さに注目する

５）収率に注目する

６）受け入れ試験から出荷までの製造工程を一貫して記録を見る

７）作業者に個別ヒアリングを行う

８）プラントツアー時に現場の記録等を確認する

９）倉庫の原料を確認する

10）倉庫の入荷ログ（リスト）を確認する。

11）生データを確認する

12) サンプリングではなく全てのロットを確認する　など

14．無通告査察

　１）無通告査察の背景

　２）無通告査察の通知

　３）無通告査察の結果（PMDA）

　４）和歌山県　山本化学工業から学ぶこと

15．監査の技法

　１）ISO9001的な監査方法（ドキュメントとの適合）

　２）製造販売承認書との一致（PMDAの製造販売承認書との齟齬による製品回収）

　３）SOPと記録から問題点を見つける

　４）逸脱/OOS/苦情から問題点を見つける

　５）本音を聞き出す質問の方法

16.　監査員の教育 /訓練

　・監査員は自社のことも把握している

　・コミュニケーション能力

　・監査員として備えておくべき資質

17.　人が創る品質/Quality Culture

＜質疑応答＞